

アラムアジュバントをふくむ  
粒子状物質の  
新規免疫学的メカニズム

黒田悦史

産業医科大学 医学部 免疫学寄生虫学教室

# 粒子状化学物質



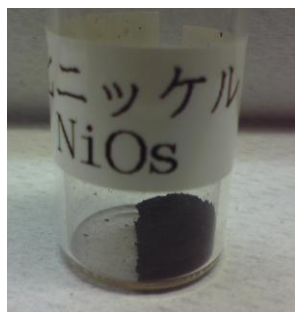
アラム



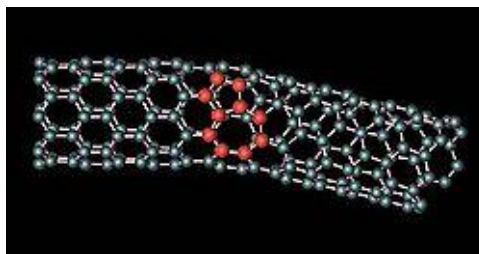
シリカ



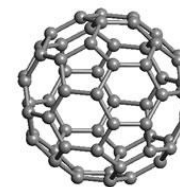
アスベスト



酸化ニッケル



カーボンナノチューブ



フラーレン

# 粒子状化学物質の特性と アジュバント効果

## 1) 形状 (粒子状 or 繊維状)

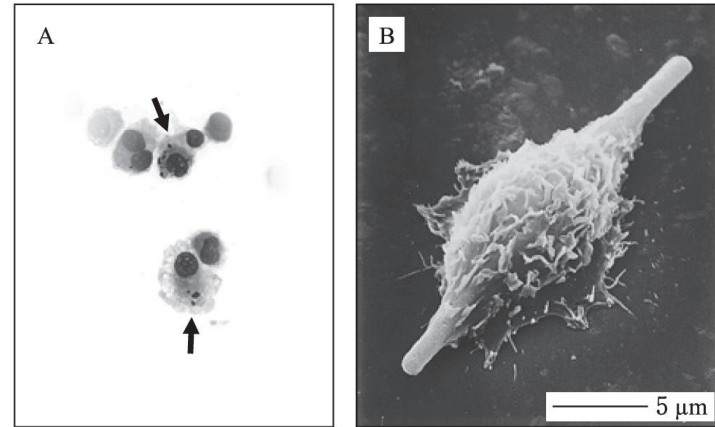
繊維状ではマクロファージによる  
クリアランスが低下する



永続的な炎症反応



慢性炎症, 腫瘍化



エアロゾル研究2009 森本ら

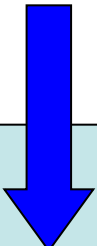
## 2) サイズ

一般的に, マクロファージや樹状細胞は  
5 μmから数百nmの粒子を効率よく貪食する

## 3) 粒子自体が有する刺激活性

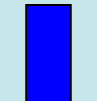
自然免疫と獲得免疫を活性化するメカニズム

病原体  
粒子状物質

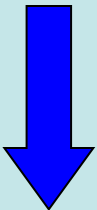


マクロファージ  
樹状細胞

パターン認識受容体 (PRRs)  
粒子状物質の貪食



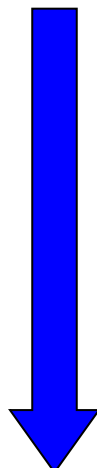
サイトカイン  
／液性因子



T細胞  
B細胞

抗原特異的免疫反応

自然免疫



獲得免疫

## Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization


Veit Hornung<sup>1,5</sup>, Franz Bauernfeind<sup>2,5</sup>, Annett Halle<sup>1</sup>, Eivind O Samstad<sup>1,3</sup>, Hajime Kono<sup>4</sup>, Kenneth L Rock<sup>4</sup>, Katherine A Fitzgerald<sup>1</sup> & Eicke Latz<sup>1,3</sup>

Inhalation of silica crystals causes inflammation in the alveolar space. Prolonged exposure to silica can lead to the development of silicosis, an irreversible, fibrotic pulmonary disease. The mechanisms by which silica and other crystals activate immune cells are not well understood. Here we demonstrate that silica and aluminum salt crystals activated inflammasomes formed by the cytoplasmic receptor NALP3. NALP3 activation required phagocytosis of crystals, and this uptake subsequently led to lysosomal damage and rupture. 'Sterile' lysosomal damage (without crystals) also induced NALP3 activation, and inhibition of either phagosomal acidification or cathepsin B activity impaired NALP3 activation. Our results indicate that the NALP3 inflammasome senses lysosomal damage as an endogenous 'danger' signal.

## Innate Immune Activation Through Nalp3 Inflammasome Sensing of Asbestos and Silica

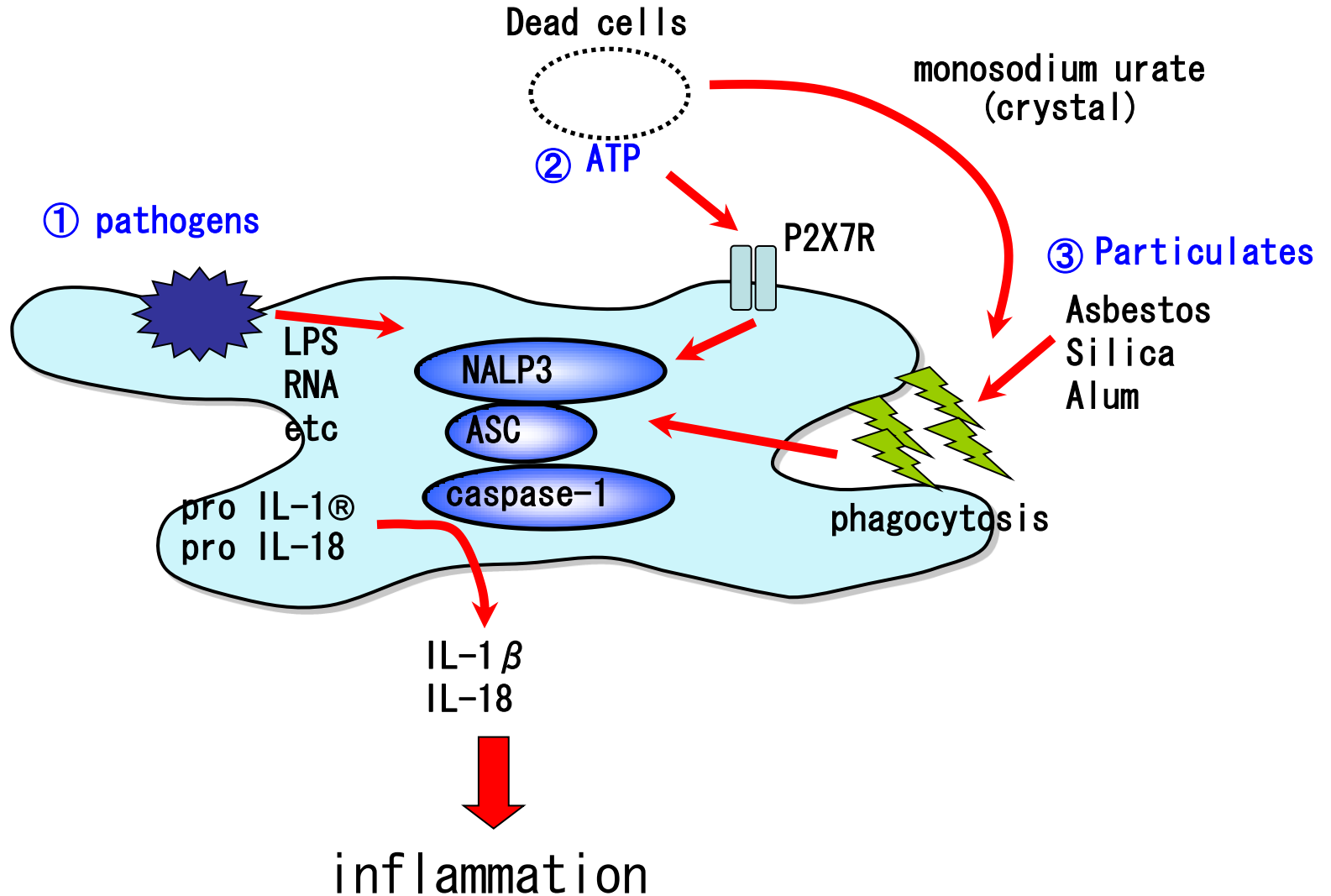
Catherine Dostert,<sup>1</sup> Virginie Pétrilli,<sup>1</sup> Robin Van Bruggen,<sup>2</sup> Chad Steele,<sup>3</sup> Brooke T. Mossman,<sup>4</sup> Jürg Tschopp<sup>1\*</sup>

The inhalation of airborne pollutants, such as asbestos or silica, is linked to inflammation of the lung, fibrosis, and lung cancer. How the presence of pathogenic dust is recognized and how chronic inflammatory diseases are triggered are poorly understood. Here, we show that asbestos and silica are sensed by the Nalp3 inflammasome, whose subsequent activation leads to interleukin-1 $\beta$  secretion. Inflammasome activation is triggered by reactive oxygen species, which are generated by a NADPH oxidase upon particle phagocytosis. (NADPH is the reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.) In a model of asbestos inhalation, Nalp3<sup>-/-</sup> mice showed diminished recruitment of inflammatory cells to the lungs, paralleled by lower cytokine production. Our findings implicate the Nalp3 inflammasome in particulate matter-related pulmonary diseases and support its role as a major proinflammatory "danger" receptor.



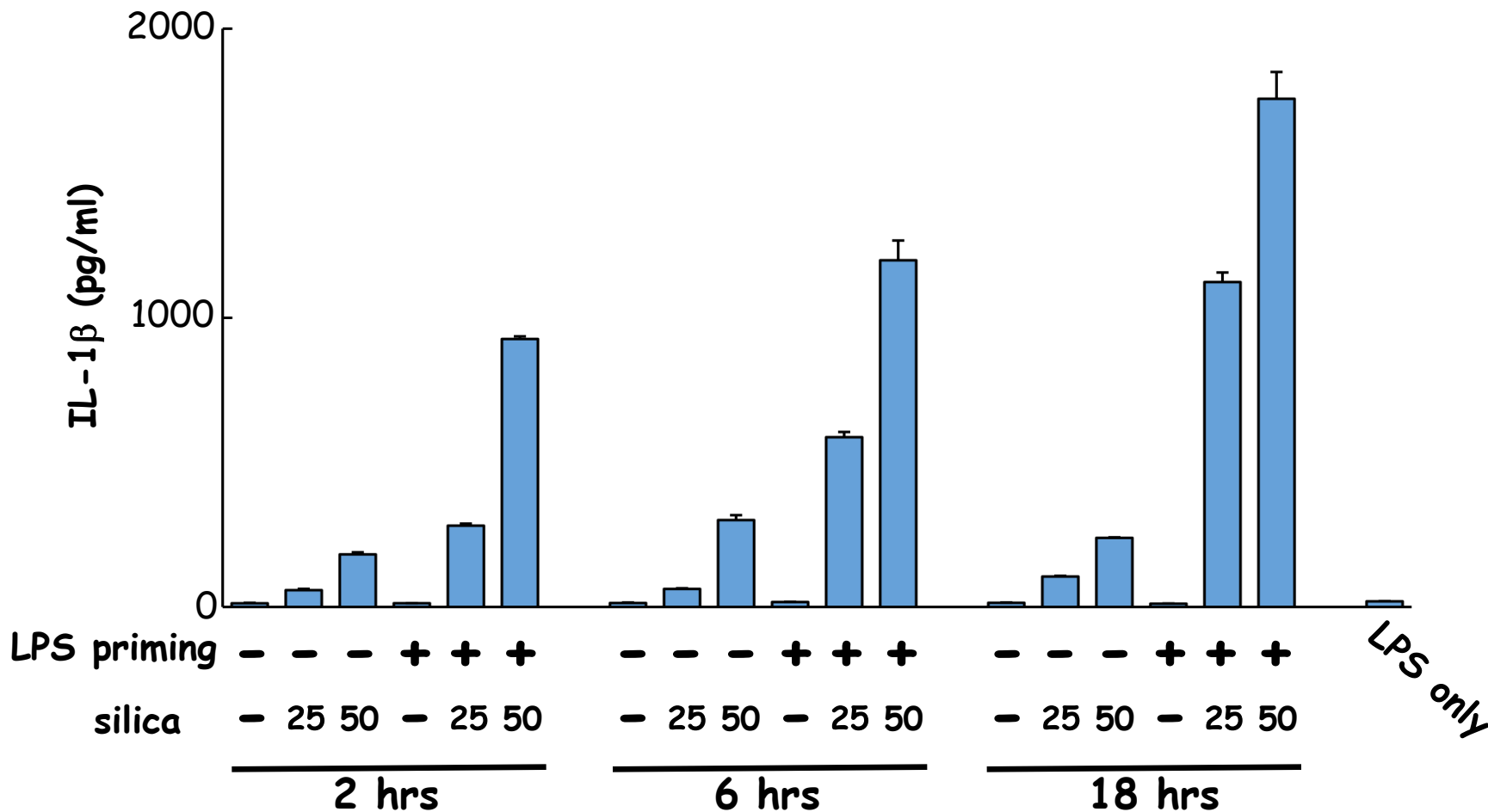
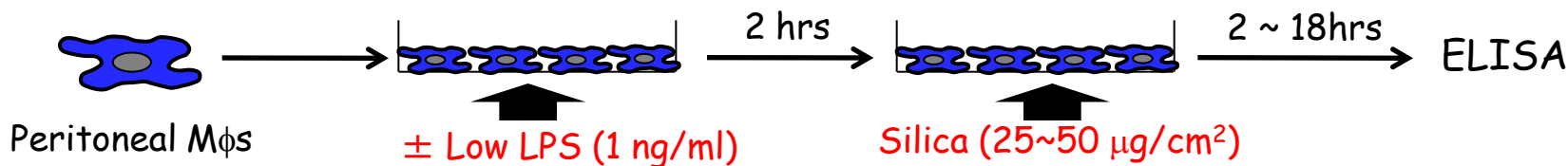
アスベストおよび結晶シリカは  
NALP3インフラマソームを活性化し  
炎症反応を誘導する

# Activation of NALP3 inflammasome



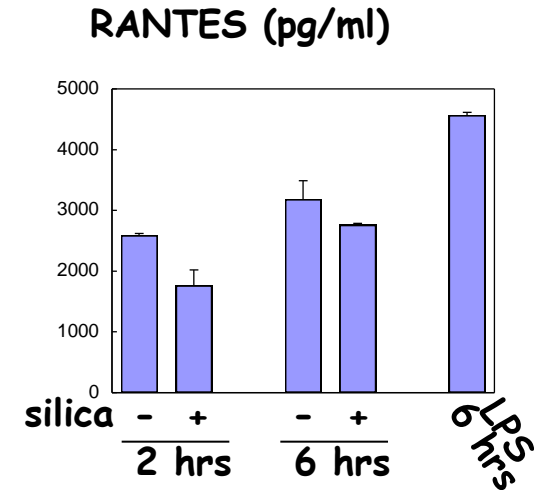
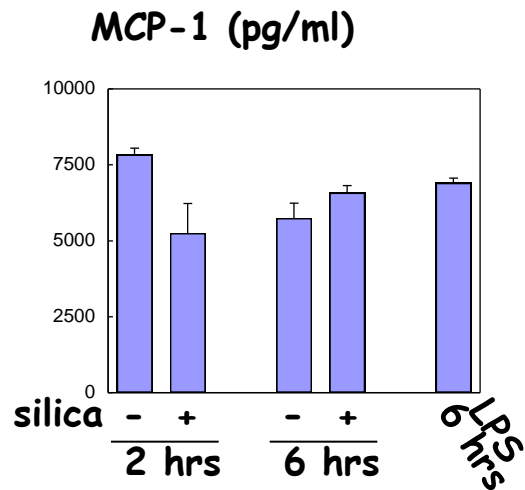
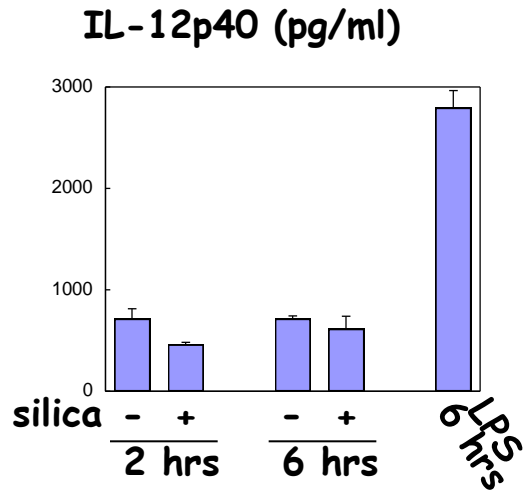
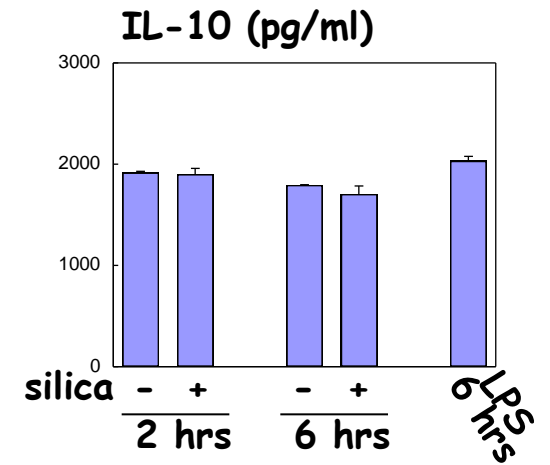
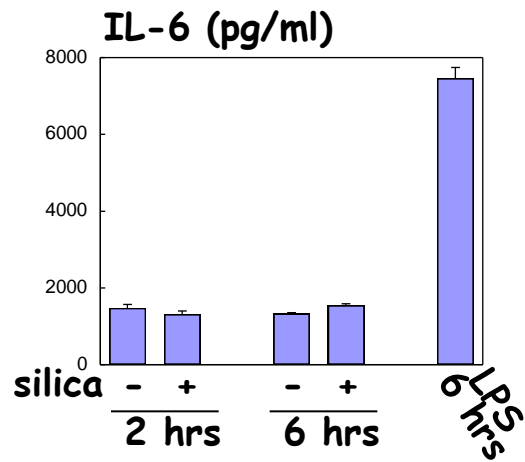
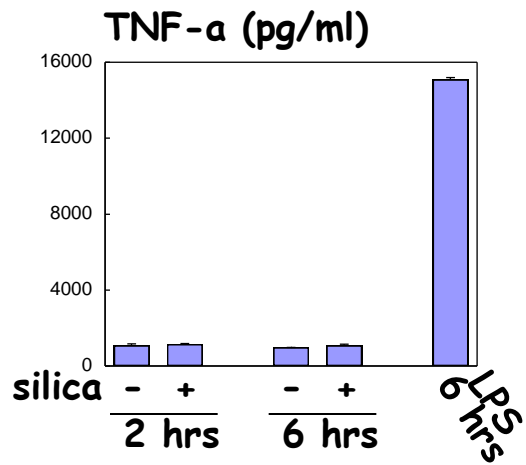
## Today's Topics

- ・ シリカ以外の粒子状化学物質によりインフラマソームが活性化されるか？
- ・ インフラマソーム依存性の炎症性サイトカイン以外に液性因子は産生されるのか？
- ・ 粒子状化学物質により誘導される液性因子とそれによって活性化される免疫反応の解析
- ・ 粒子状化学物質によって活性化されるシグナル伝達体

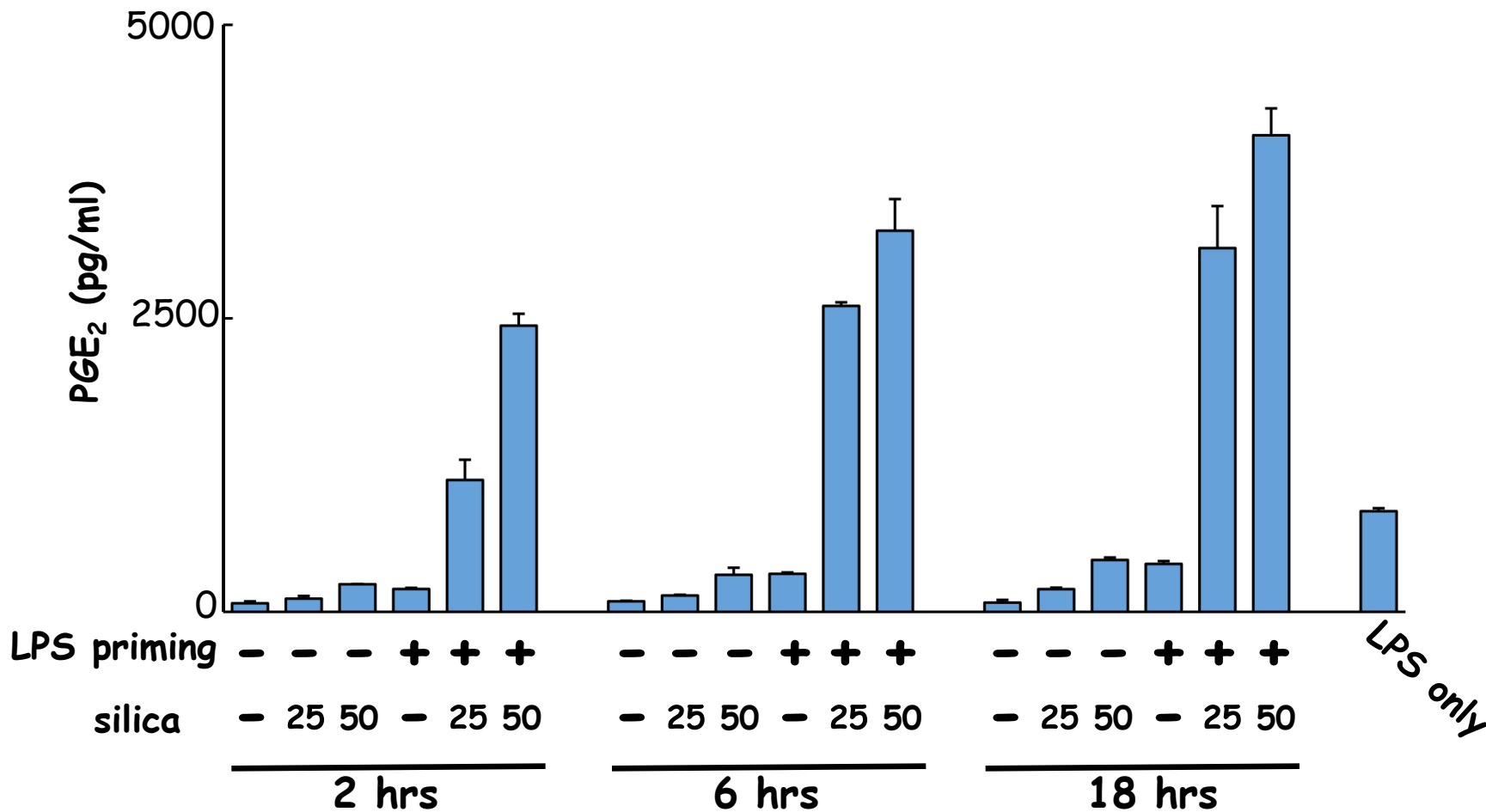
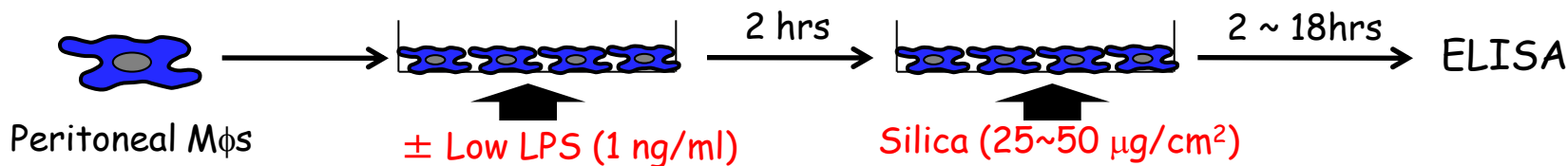


シリカはインフラマソーム依存的にマクロファージからのIL-1β産生を誘導する

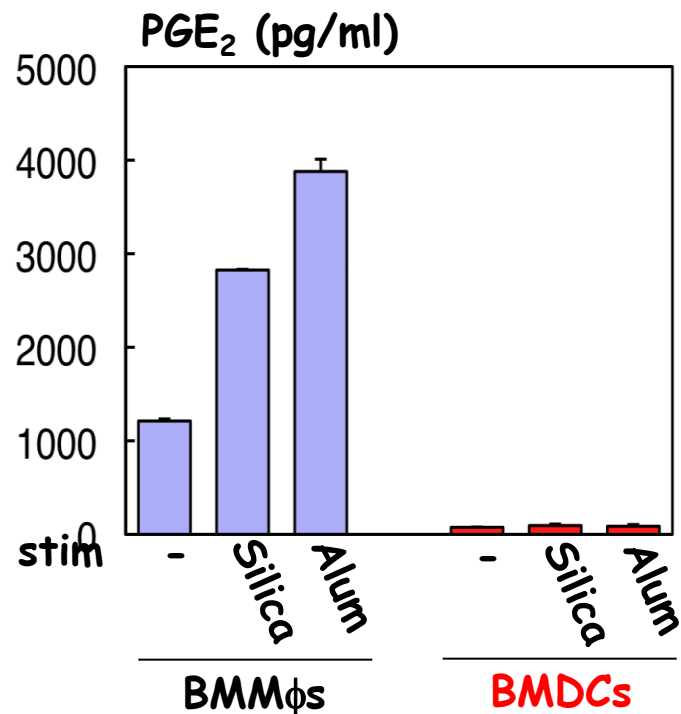
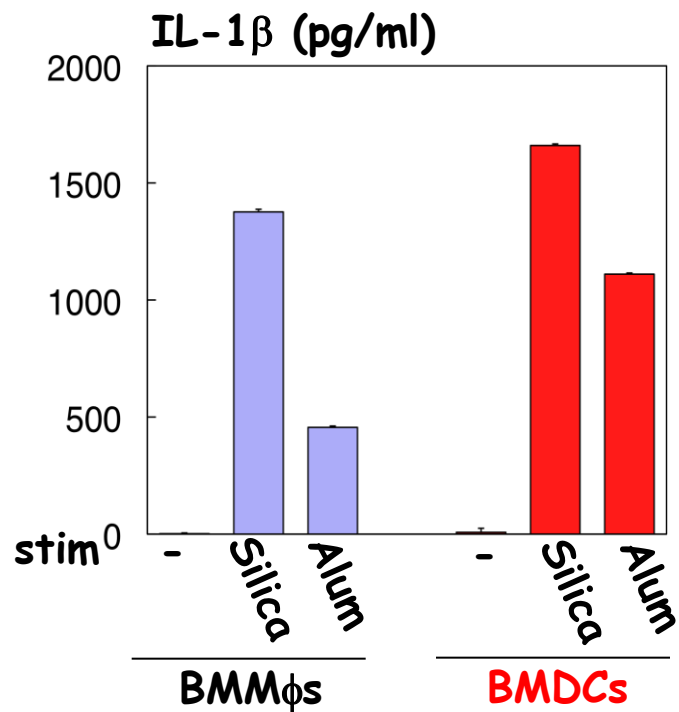




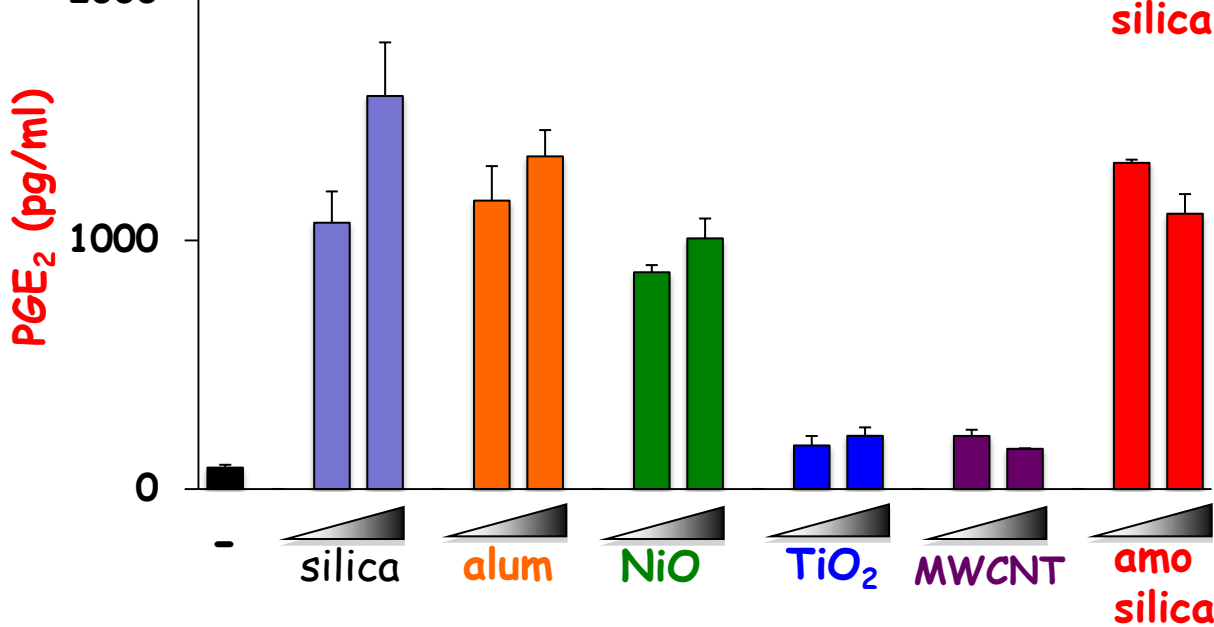
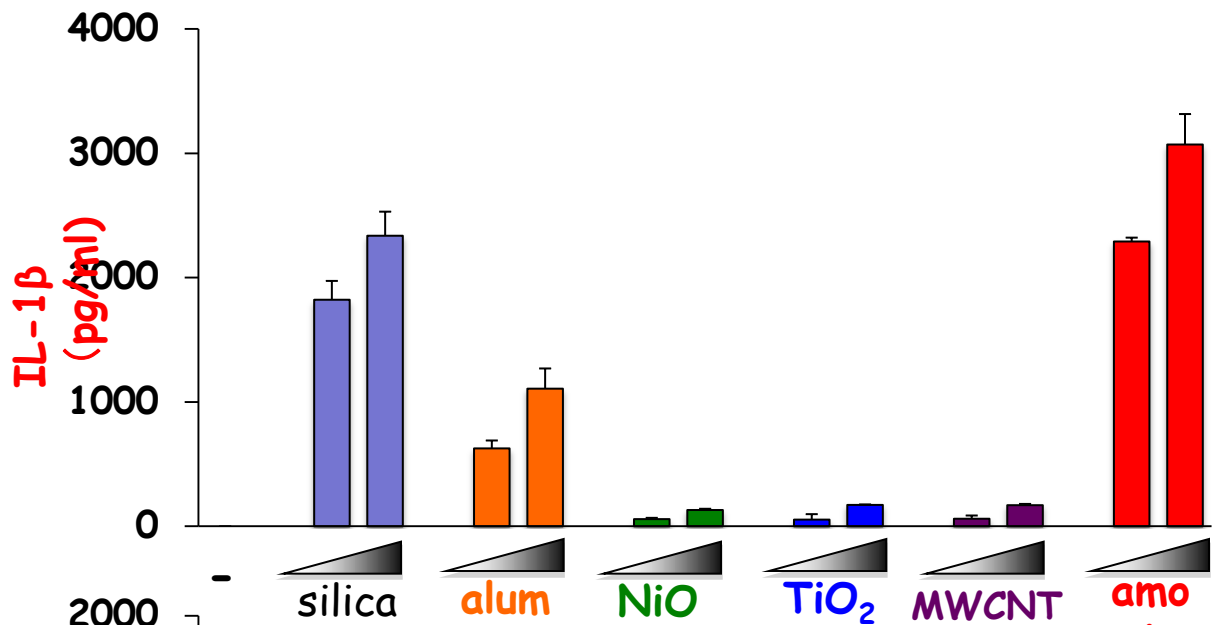
シリカはその他の炎症性サイトカインやケモカインを誘導しない



シリカは脂質メディエータであるプロスタグランジンE2の産生を誘導する



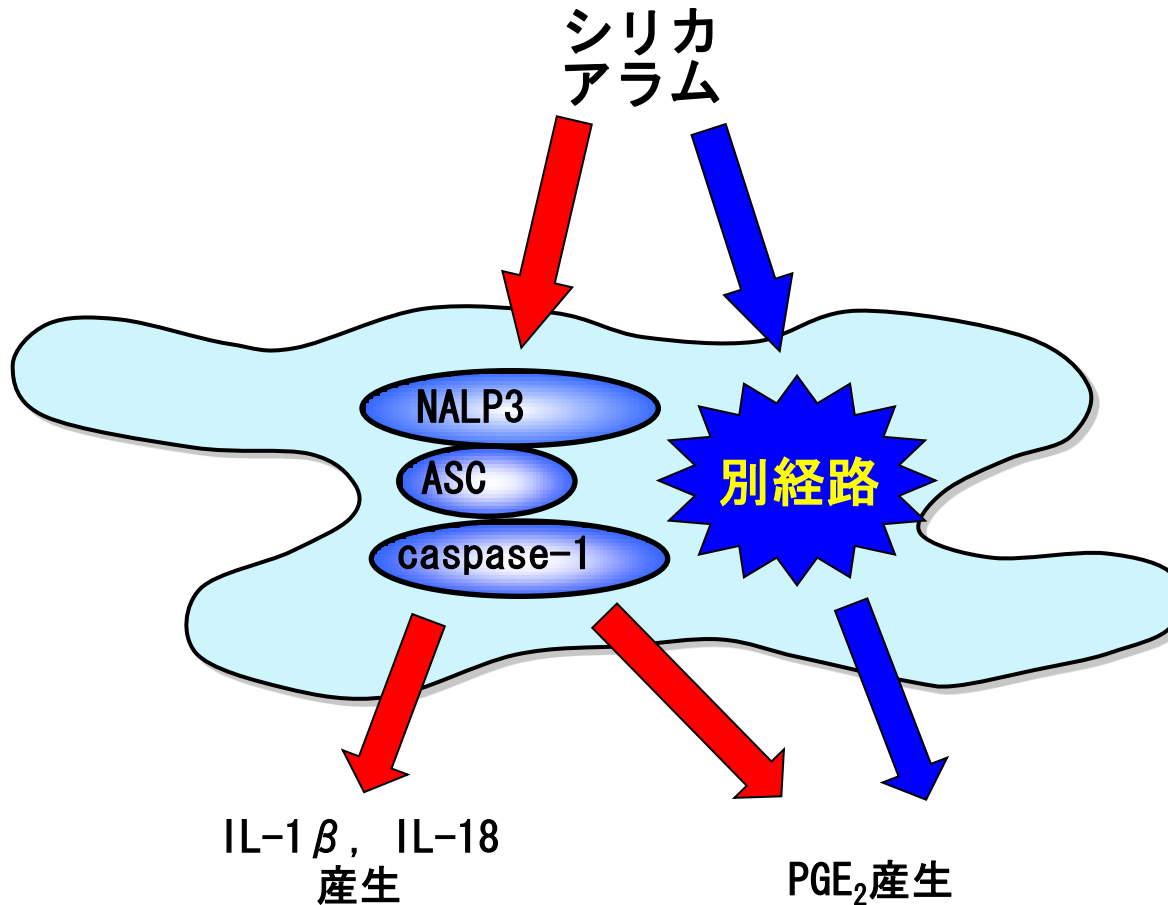
マクロファージはシリカやアラムの刺激により多量のPGE<sub>2</sub>を産生する



- ・ 結晶シリカ (silica)
- ・ 水酸化アルミニウム (Alum)
- ・ 酸化ニッケル (NiO)
- ・ 二酸化チタン (TiO<sub>2</sub>)
- ・ 多層カーボンナノチューブ (MWCNT)
- ・ 非晶質シリカ (amo silica)

種々の粒子状化学物質によるマクロファージの活性化とIL-1β、PGE<sub>2</sub>産生

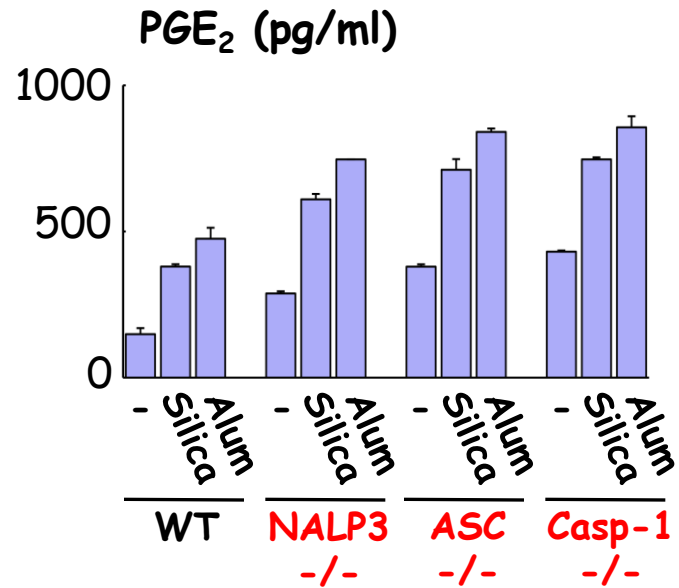
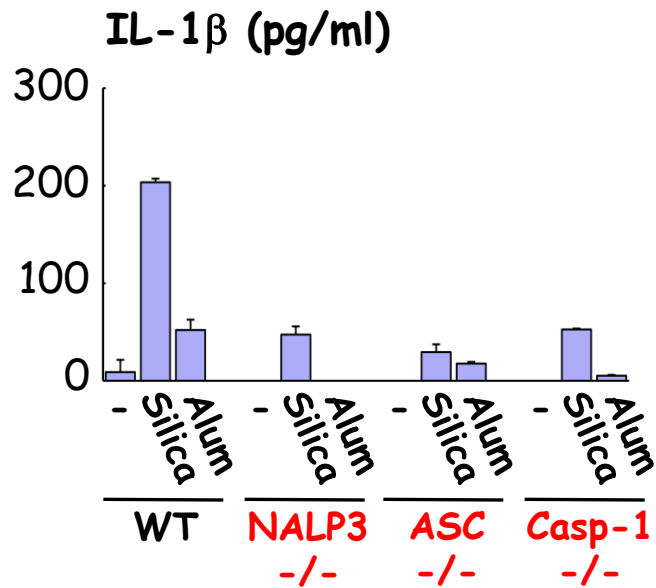
# 粒子状化学物質によるPGE<sub>2</sub>産生のメカニズムとは？



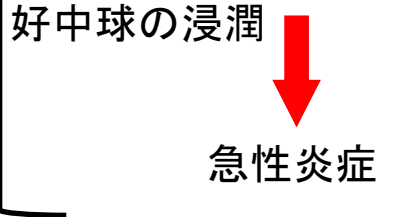
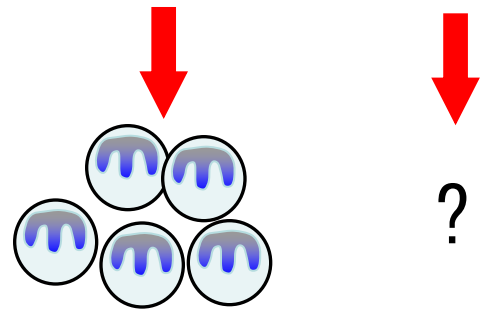
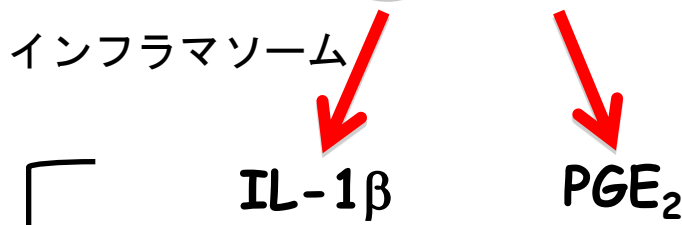
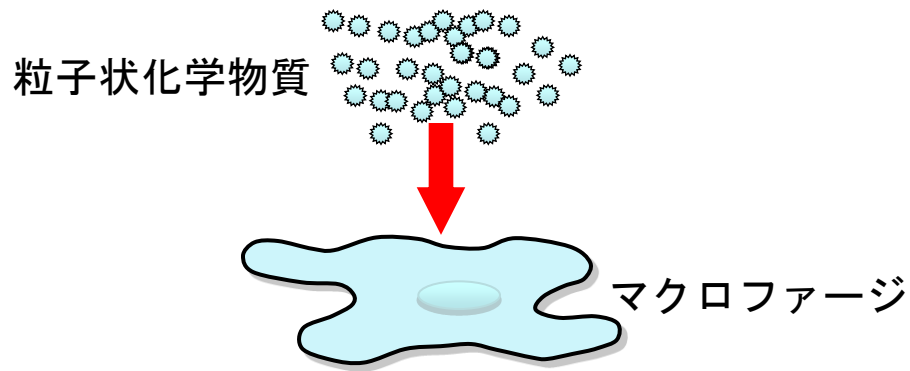
これまでの報告と同じくインフラマソーム依存性??

インフラマソームを介さない別経路??

NALP3  
ASC  
Caspase-1 } 欠損 → インフラマソームが活性化されない

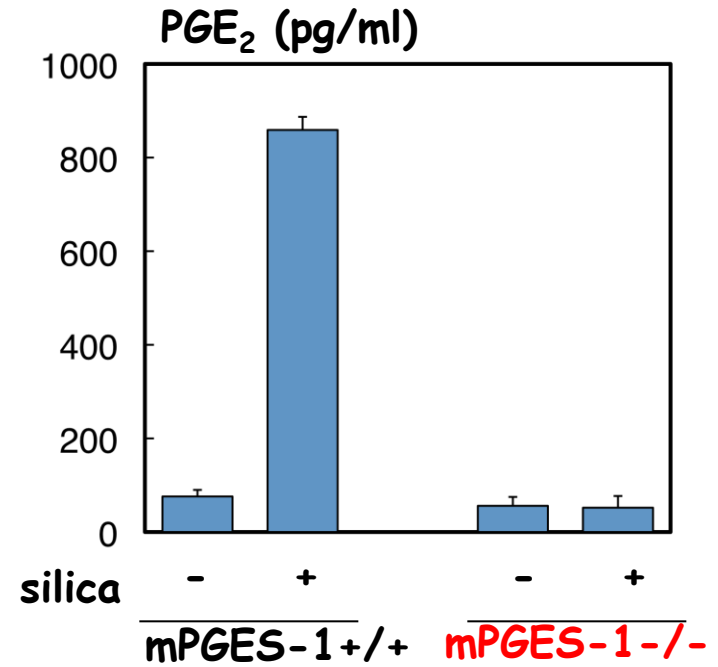
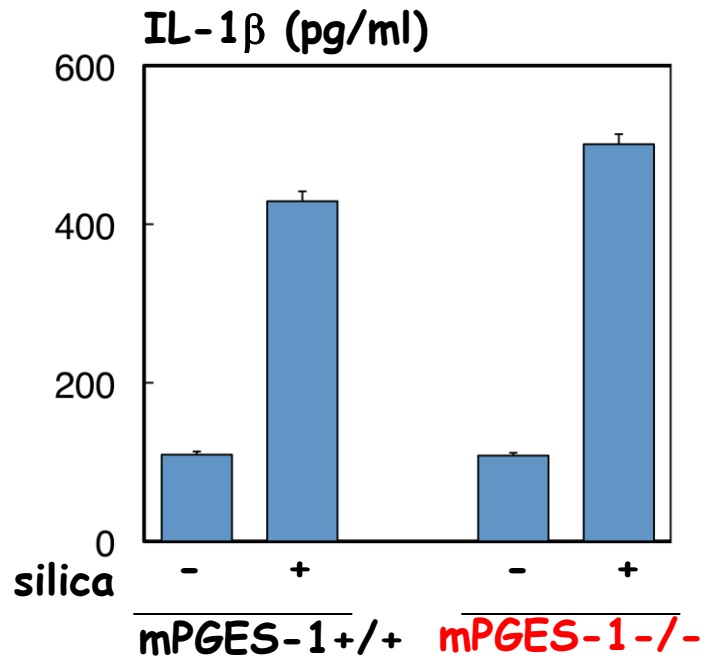


シリカおよびアラムによるマクロファージからのPGE<sub>2</sub>産生は  
インフラマソーム非依存性に産生される



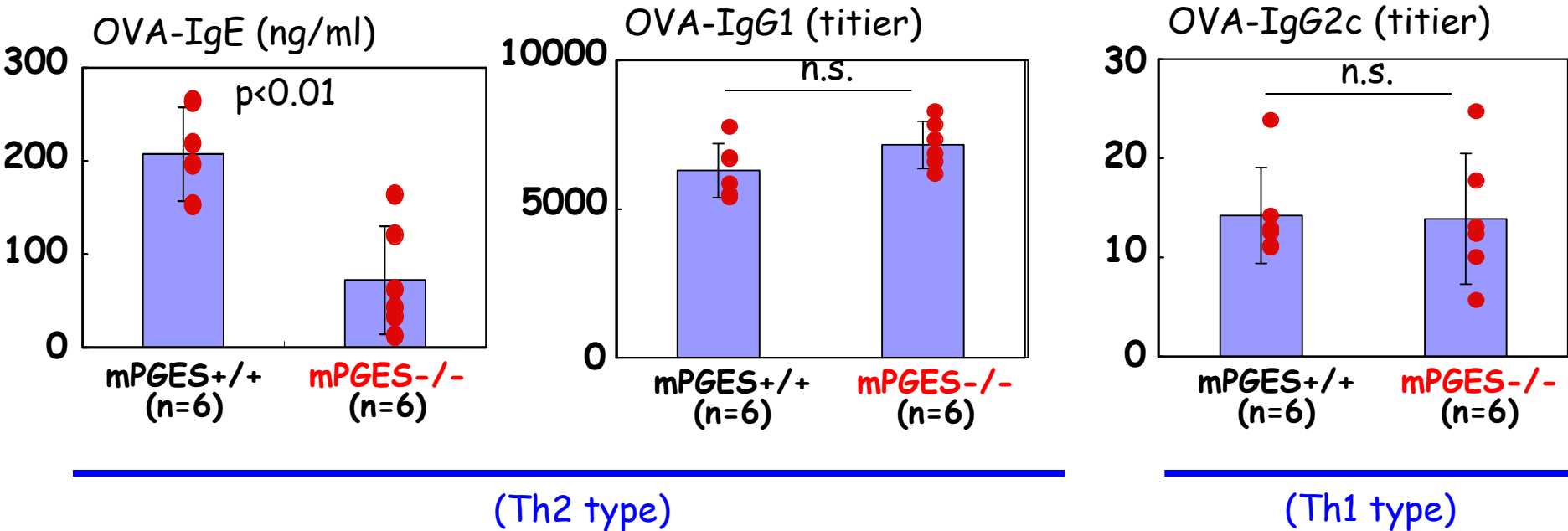
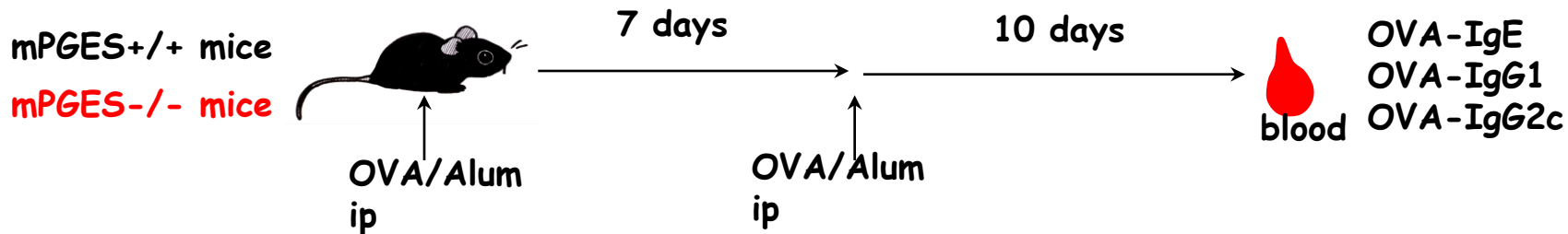
インフラマソームの欠損により好中球の浸潤と急性炎症が抑制される。

粒子状化学物質によるマクロファージの活性化モデル



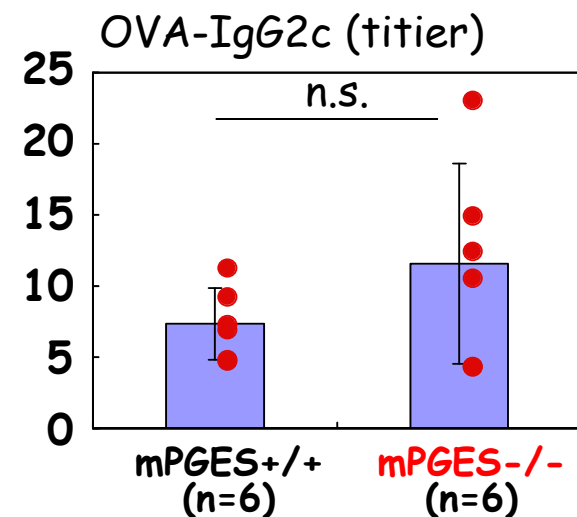
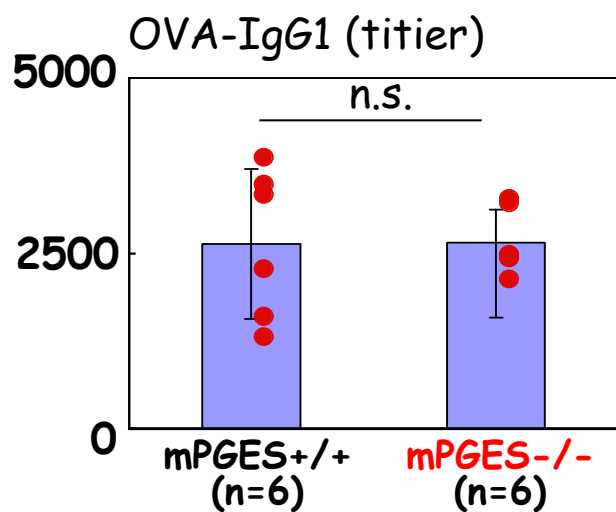
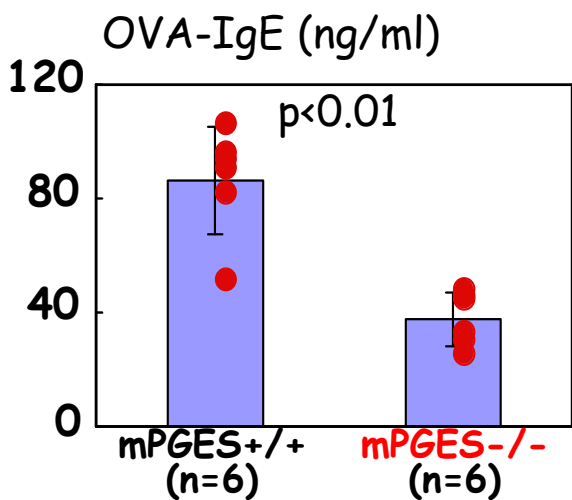
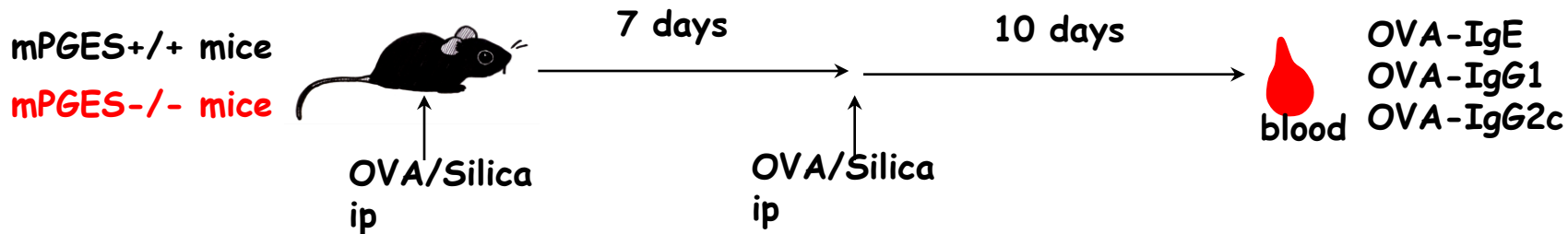
mPGES-1欠損マウス由来マクロファージではシリカによるPGE<sub>2</sub>産生が低下する





\*titer: reciprocal of the dilution at which OD405 = 0.5 unit

Antigen-specific IgE production is reduced in mPGES<sup>-/-</sup> mice after the immunization with alum

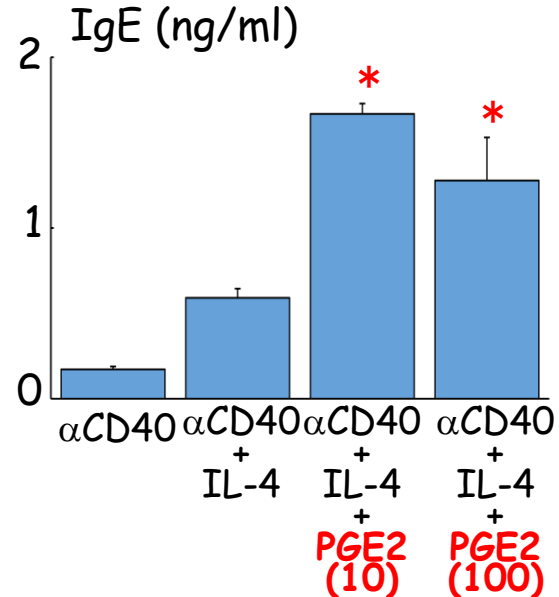
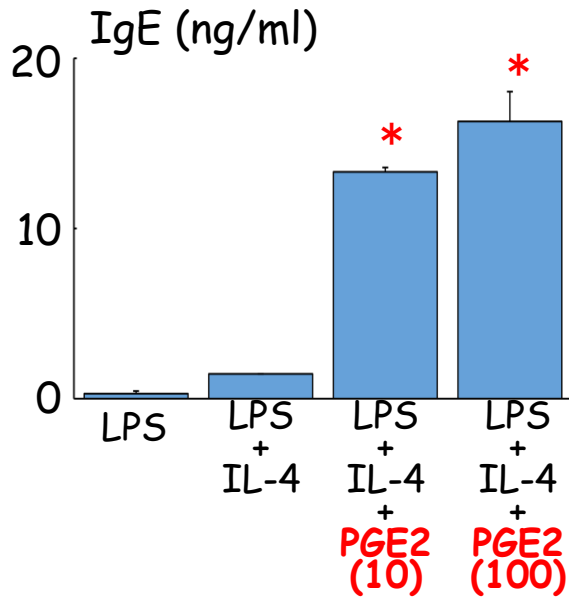
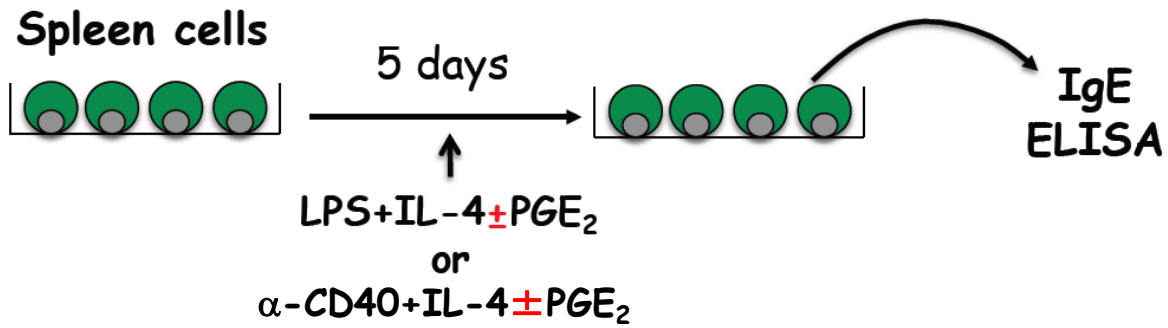


(Th2 type)

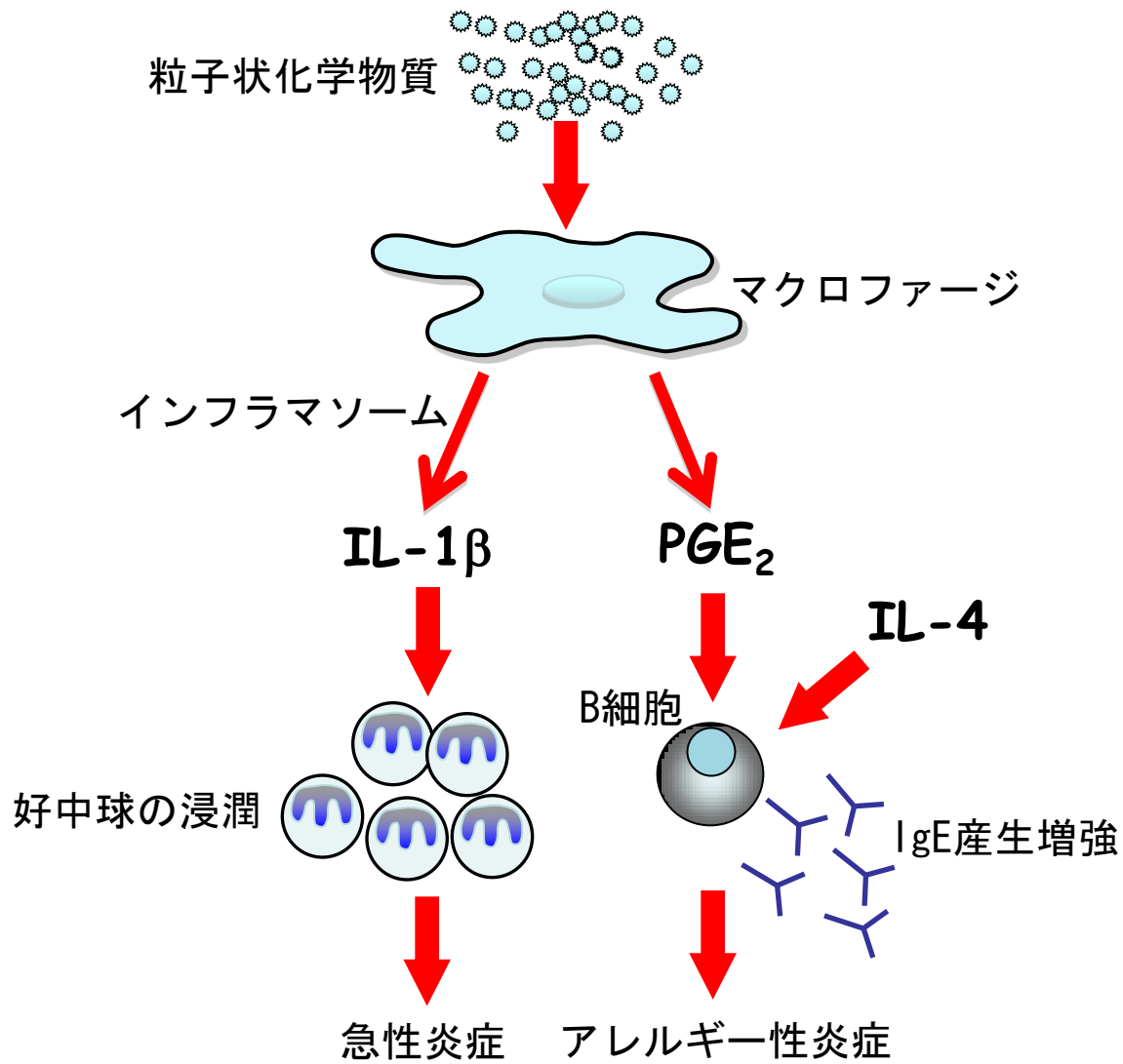
(Th1 type)

\*titer: reciprocal of the dilution at which OD405 = 0.5 unit

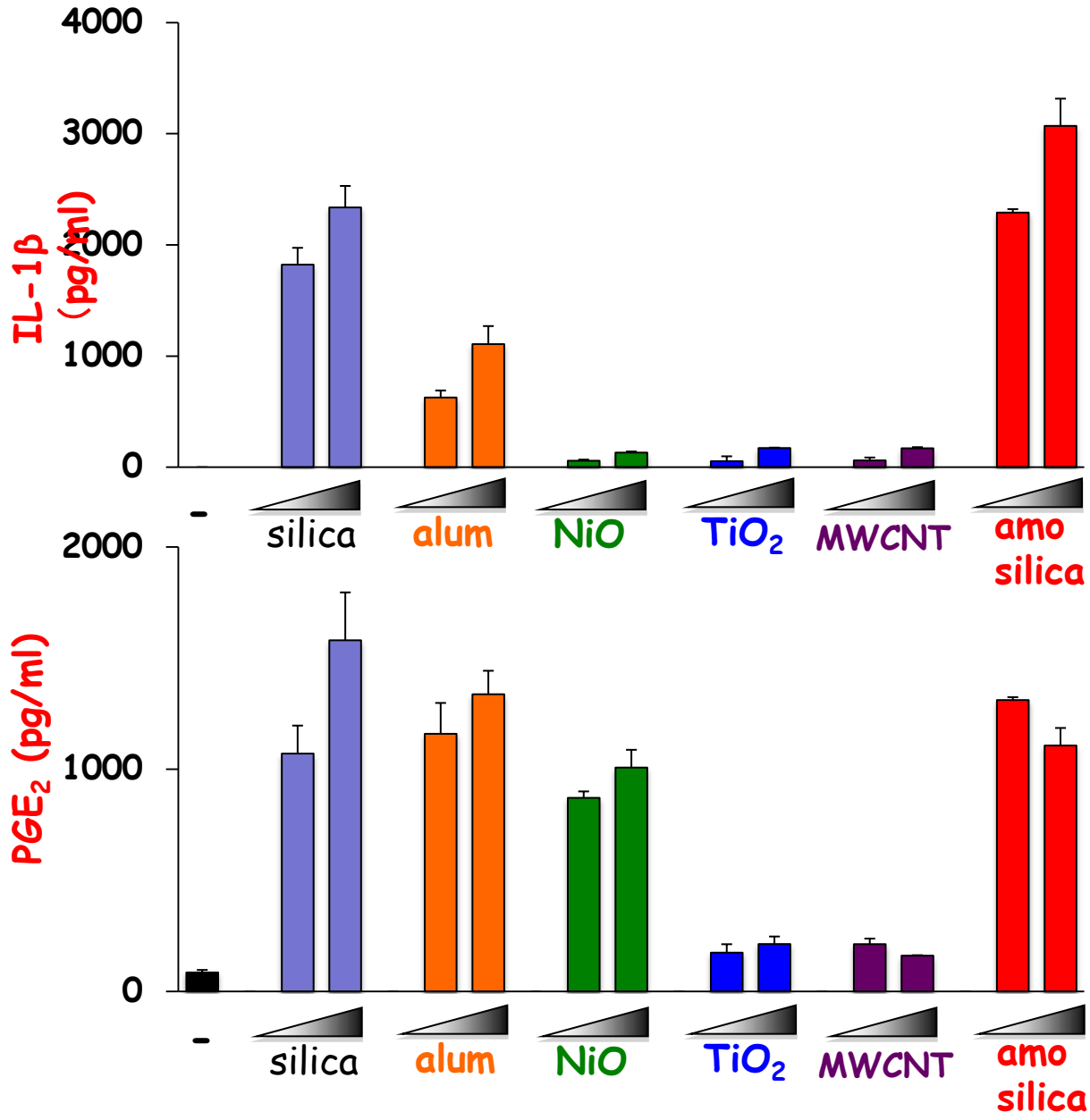
Antigen-specific IgE production is reduced in mPGES<sup>-/-</sup> mice after the immunization with Silica



PGE<sub>2</sub>はin vitroにおいてB細胞からのIgE産生を促進する

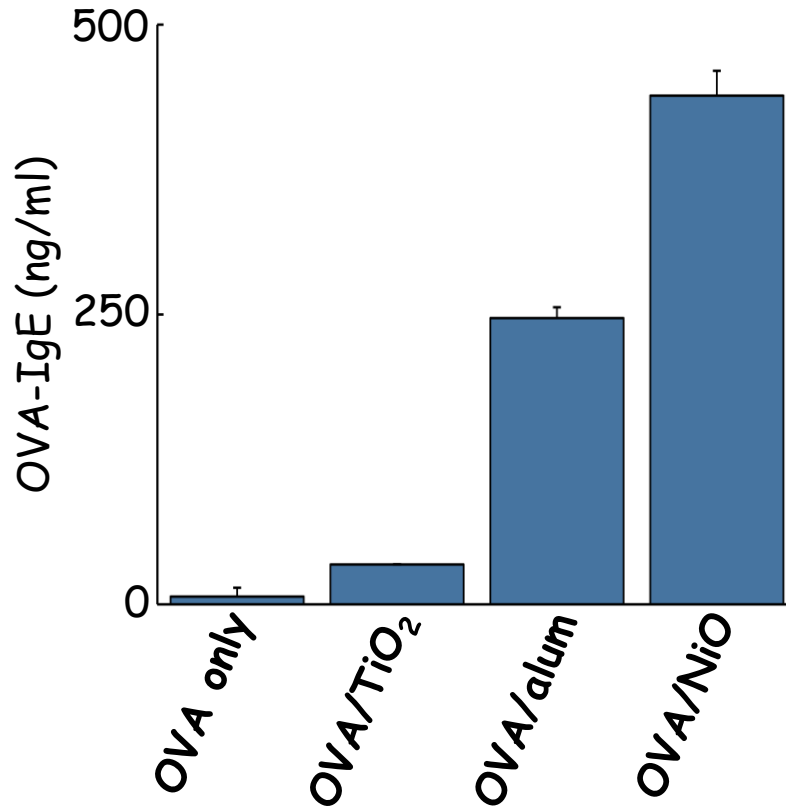
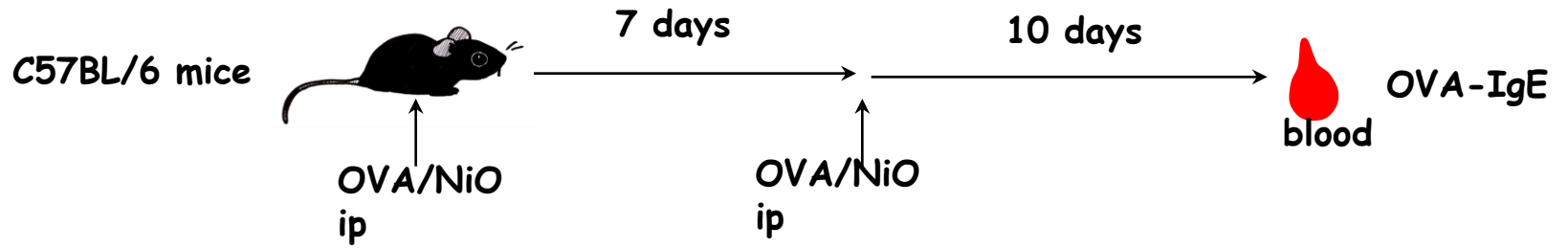


粒子状化学物質によるマクロファージの活性化と急性炎症およびアレルギー性炎症の誘導モデル

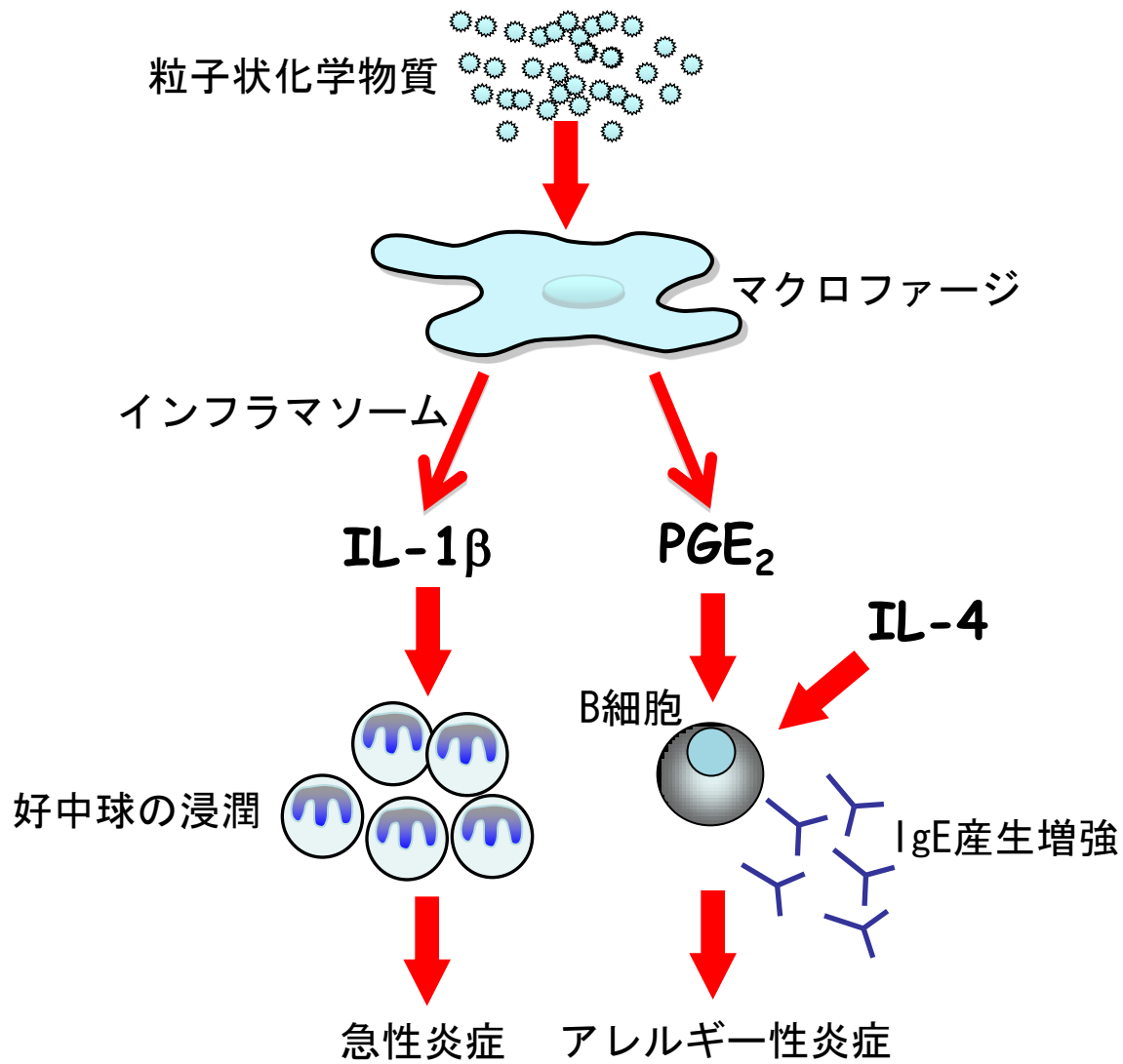


酸化ニッケル (NiO) はPGE<sub>2</sub>産生のみ誘導する！！

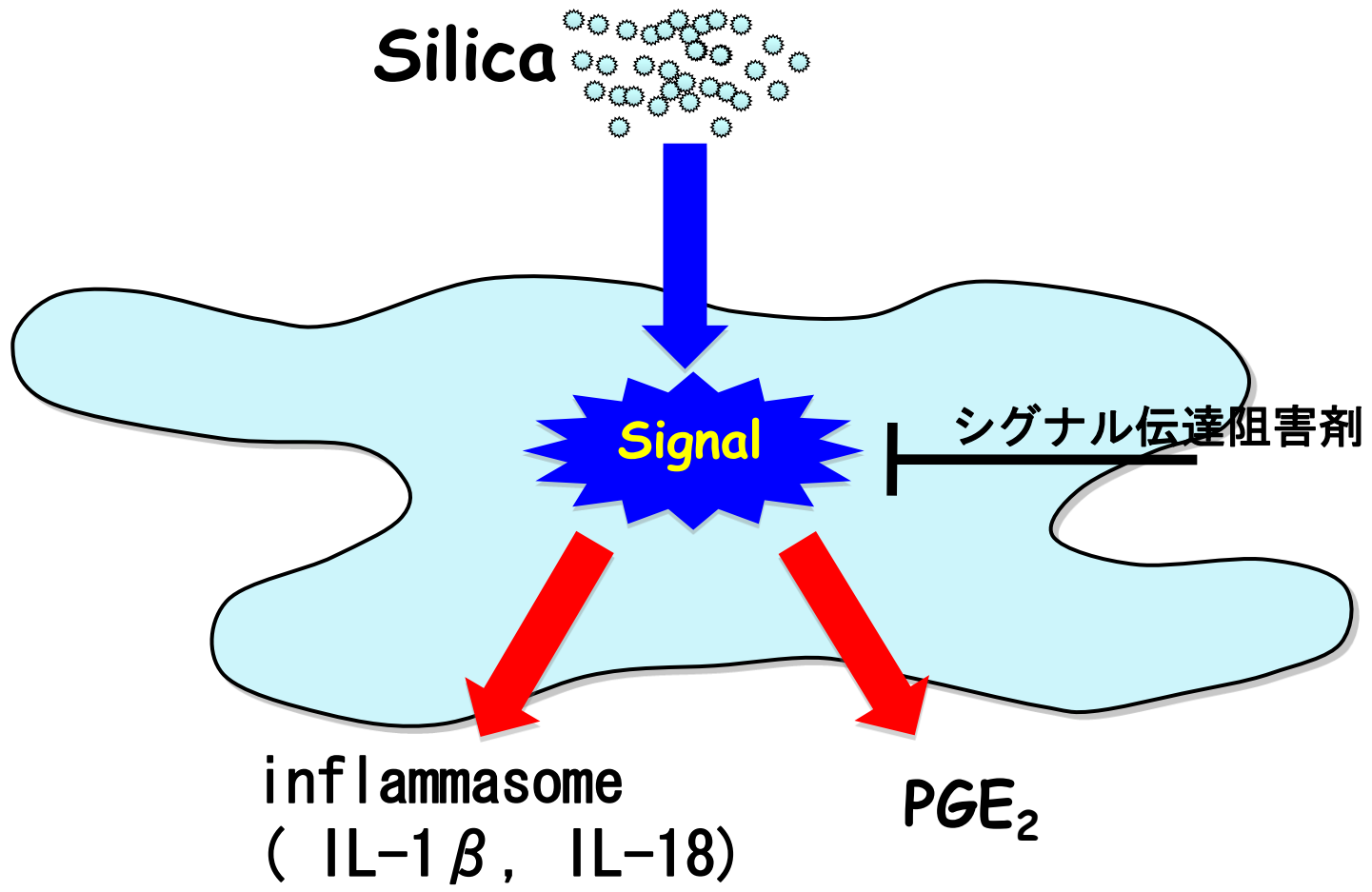
# 酸化ニッケル (NiO) はIgEを誘導するか？



粒子状化学物質による血清IgE抗体価の増強

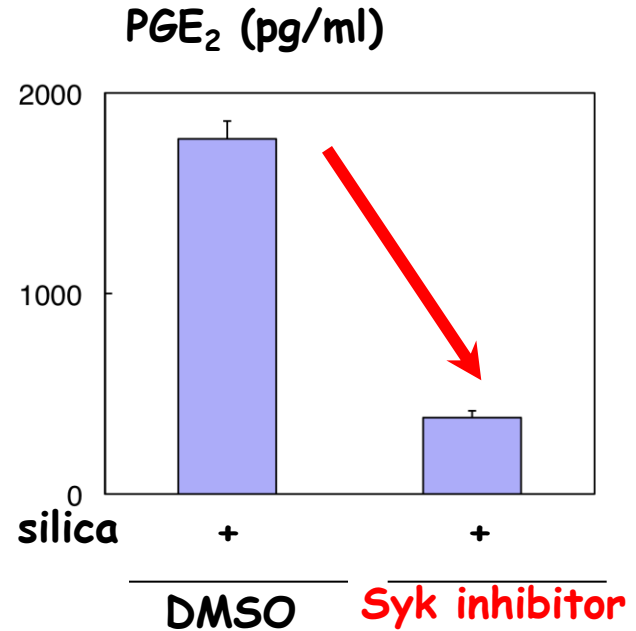
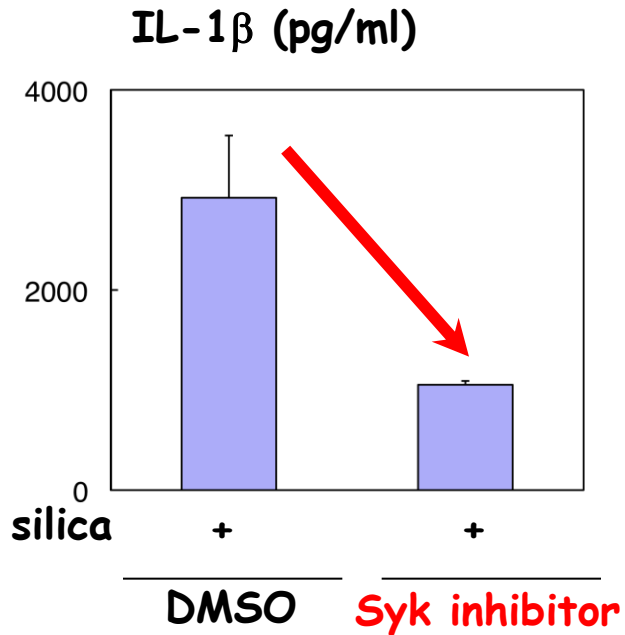
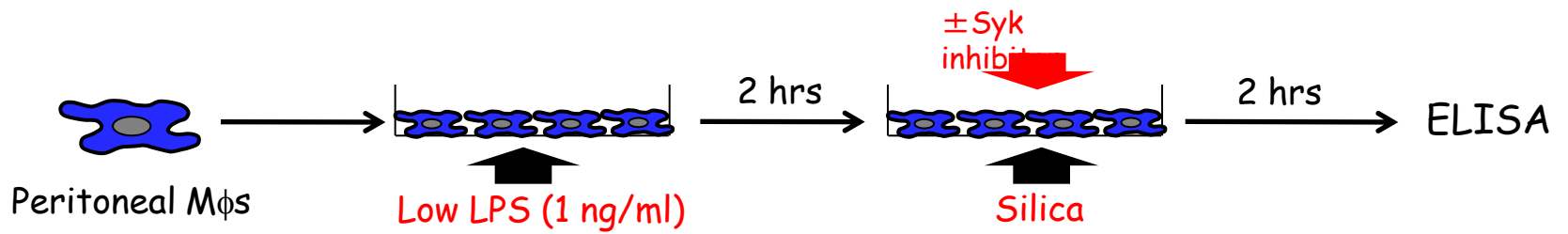


粒子状化学物質によるマクロファージの活性化と急性炎症およびアレルギー性炎症の誘導モデル

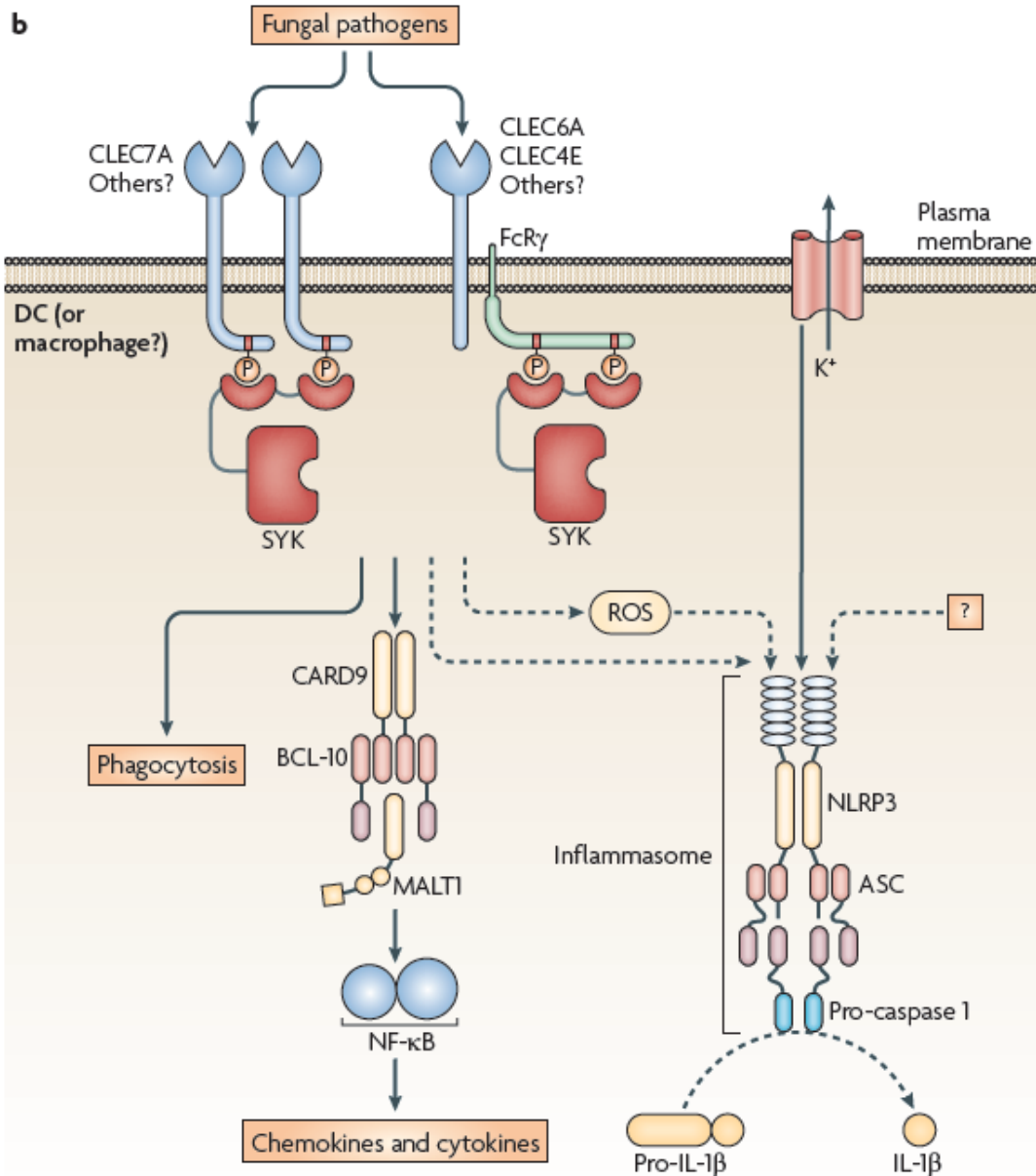


どのようなシグナル伝達経路がinflammasome活性化とPGE<sub>2</sub>産生誘導に関与しているのか？

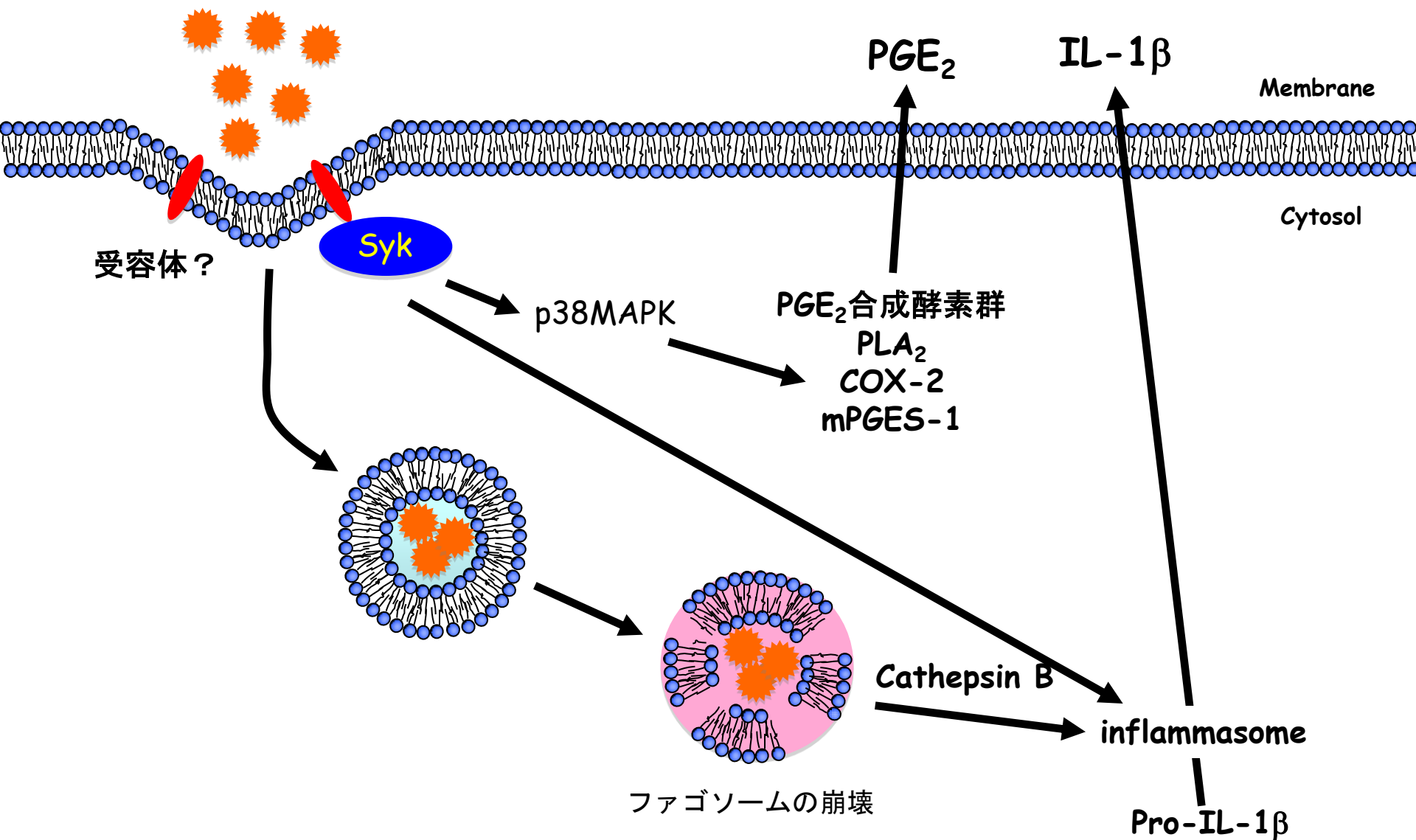




**Syk**はinflammasome活性化とPGE<sub>2</sub>産生誘導の両方に  
関与するマスターレギュレーターである



Syk :  
Fc受容体, 補体受容体,  
Dectin-1などのPRRsの  
ITAMに結合し, 下流にシ  
グナルを伝える分子



粒子状化学物質による inflammasome 活性化と PGE<sub>2</sub> 産生誘導を制御するシグナル伝達経路

# Collaborators

University of Occupational and Environmental Health  
Department of Occupational Pneumology

**Dr. Yasuo Morimoto**

**Dr. Lee Byeonwoo**

**Masami Hirohashi**

National Institute of Biomedical Innovation

**Dr. Ken J Ishii**

Osaka University

**Dr. Sizuo Akira**

**Dr. Satoshi Uematsu**